Artículo de revisión
Dermatol Rev Mex 2019 enero-febrero;63(1):40-59.

Dermatología
Revista mexicana

Respuesta inmunológica al virus del papiloma humano

Immunological response to human papilloma virus.

Evelyn Vanesa Erazo-Luna,[1] Margarita María Velásquez-Lopera[2]

Resumen

El sistema inmunológico debe reconocer, controlar y eliminar una gran cantidad de agentes, internos, externos o ambos, potencialmente nocivos. Uno de ellos es el virus del papiloma humano (VPH), que en la mayor parte de los casos se elimina gracias al concurso de la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa. En algunas condiciones no totalmente conocidas, el VPH evade el sistema inmunológico, llevando a infecciones persistentes y a la aparición de neoplasias malignas. La persistencia viral es favorecida por condiciones, como la infección del epitelio estratificado de la piel y las mucosas, donde las células del sistema inmunológico están limitadas en número y diversidad con respecto a otras áreas anatómicas y por la integración del genoma viral en la célula del hospedero, lo que induce cambios en su biología y la transformación maligna. En este artículo se revisan las principales interacciones que ocurren entre el VPH y el sistema inmunológico.

PALABRAS CLAVE: *Papillomaviridae*; virus del papiloma humano; proteínas virales; sistema inmunitario; inmunidad innata; inmunidad adaptativa; vacunas contra el virus del papiloma.

Abstract

The immune system must recognize, control and eliminate many internal and external agents that are potentially harmful to the organism. One of these agents is the human papillomavirus (HPV), whose infection is usually contained through the cooperation of innate and adaptive immunity of the host. However, it is important to recognize how, under certain not fully clarified conditions, HPV evades the immune system using a wide array of mechanisms from the earliest moments of infection to the latest phases. Early mechanisms such as choice of target infection of the stratified epithelium and mucous membranes, where immunological cells are scarce, clearly help avoid generating an elaborate immune response. Late mechanisms where HPV manages to integrate its genome in to the host cell, completely changing its biology, ultimately provoke malignant transformation. In this article, the interactions that occur between HPV and the immune system are reviewed.

KEYWORDS: Papillomaviridae*; Human papillomavirus; Viral proteins; Immune system; Immunity, innate; Adaptive immunity; Papillomavirus vaccines.*

[1] Médica y cirujana, residente de Dermatología.
[2] Dermatóloga, Doctora en Ciencias Biomédicas con énfasis en Inmunología. Centro de Investigaciones Dermatológicas CIDERM.
Sección de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Recibido: febrero 2018

Aceptado: abril 2018

Correspondencia
Evelyn Vanesa Erazo Luna
lunavanesa@outlook.com

Este artículo debe citarse como
Erazo-Luna AV, Velásquez-Lopera MM. Respuesta inmunológica al virus del papiloma humano. Dermatol Rev Mex. 2019 enero-febrero;63(1):40-59.

ANTECEDENTES

Epidemiología

El VPH es uno de los agentes causantes de enfermedades de transmisión sexual más comunes en Estados Unidos y en el mundo.[1] Se estima que cada estadounidense estará infectado al menos con un tipo del VPH en algún momento de su vida; sin embargo, sólo 10% de los infectados padecerá la enfermedad y el 90% restante eliminará el virus en los dos años siguientes a la infección.[2] De las enfermedades que padecerá ese 10% de pacientes la mayor parte será de características benignas, porque para que ocurra la transformación maligna de las células afectadas la infección *per se* no es suficiente.[3] Se requiere la interacción entre factores genéticos, epigenéticos, ambientales (o los tres), aún no completamente aclarados.

Se ha encontrado que el riesgo de infección genital por el VPH varía de acuerdo con la edad y el sexo, disminuyendo a mayor edad, con tasas de infección de 62.4% en población entre 16 y 29 años comparada con tasa de 2.7% en individuos entre 50 y 66 años de edad.[4] Con respecto al sexo, la probabilidad de adquirir la infección genital por el VPH a lo largo de la vida en parejas heterosexuales se ha estimado que es de 84.6% en mujeres (intervalo: 53.6-95%) y de 91.3% en hombres (intervalo: 69.5-97.7%).[5] En la actualidad se estima que hay 79 millones de estadounidenses infectados por el VPH, con 14 millones de infecciones nuevas por año. Los dos tipos más prevalentes del VPH son el 16 y el 18, lo que refleja su ventaja evolutiva en el potencial oncogénico. Mientras que los VPH 6 y 11 son responsables de aproximadamente 90% de las verrugas genitales.

De acuerdo con el Centro para la Prevención y Control de Enfermedades (CDC), de 2008 a 2012, ocurrieron 38,793 cánceres asociados con el VPH cada año; alrededor de 23,000 en mujeres y alrededor de 15,793 en hombres. El cáncer cervicouterino es el cáncer relacionado con más frecuencia con el VPH en las mujeres, y de los 500,000 casos de carcinoma cervicouterino invasivo diagnosticados en el mundo cada año, 50 y 20% de los mismos estarán vinculados con los VPH 16 y 18, respectivamente. En contraste, se registra que el cáncer orofaríngeo es el más común entre los hombres. En general, se piensa que el VPH es responsable de más de 90% de los cánceres anales y cervicouterinos, alrededor de 70% de los cánceres vulvovaginales, más de 60% de los cánceres del pene y puede estar ligado con cerca de 70% de los cánceres de orofaringe, en combinación con ciertos factores, como consumo de alcohol y tabaco, principales factores ambientales vinculados.[6,7]

Virología

En 1907 se describió la existencia del virus del papiloma (VP) asociado con la aparición de verrugas cutáneas en ciertas especies de animales vertebrados. En 1933 Shope y Hurst describieron el primer virus del papiloma cutáneo con potencial oncogénico en una especie de conejos silvestres de cola blanca, en el mismo estudio se describió que las partículas virales del papiloma sólo se encontraban en los núcleos de queratinocitos diferenciados y se dedujo que la replicación de los virus del papiloma estaba estrechamente ligada al proceso de diferenciación de las células epiteliales escamosas.[8] Tras el advenimiento de los estudios de genética viral y clonaje molecular fue posible clonar de manera completa el genoma del virus del papiloma bovino tipo 1 (VPB-1) y el genoma del VPH tipo 1 (VPH-1) en 1982 por Chen y Danos, respectivamente, y el genoma completo del VPH tipo 6 (VPH-6) en 1983 por Schwarz y su grupo. Desde entonces y hasta el 9 de marzo de 2015 se identificaron 202 genotipos de VPH diferentes,[9] muchos de ellos

asociados con la aparición de enfermedades cutáneas y mucoepiteliales en el ser humano, que se mencionan más adelante en este artículo.

Desde el punto de vista taxonómico, se sabe que los virus del papiloma identificados en animales y en humanos constituyen una gran familia de virus denominada *Papillomaviridae* y en ella puede encontrarse que los VPH se dividen en cinco géneros de acuerdo con la caracterización de su genoma: alfa, beta, gamma, mu y nu, cuando la concordancia en la secuencia de nucleótidos del gen *l1,* que codifica para la proteína mayor de la cápside viral, es mayor a 60%. A su vez, los VPH de cada género pueden agruparse en especies, si la homología de sus secuencias de nucleótidos en el gen *l1* está entre 60 y 70%, en tipos si esa homología está entre 71 y 89%, en subtipo si está entre 90 y 98% y en variante cuando existe más de 98% de homología en la secuencia del gen que codifica la proteína L1 de la cápside. En el género alfa de la familia *Papillomaviridae* se encuentran casi todos los VPH cutáneos y mucosos conocidos como patógenos para su hospedero, en el género beta los VPH asociados con epidermodisplasia verruciforme, y en los géneros restantes los tipos de los VPH cutáneos adicionales.[10,11]

De la estructura del VPH se conoce que es un virus pequeño, de 55 nm de diámetro y que carece de envoltura lipídica. Tiene cápside icosaédrica, formada por la unión de 72 capsómeros dispuestos pentaméricamente y que recubren el genoma viral. Este último se caracterizó en 1965 como una cadena doble de ADN circular, con aproximadamente 7500 a 8000 pares de bases, para su mejor comprensión se dividió en tres regiones.

Una región temprana (E de *early*), que contiene los genes tempranos y que están implicados en la replicación viral (E1, E2, E4 y E5) y la inducción de la división celular, estrechamente relacionada con oncogénesis (E6 y E7).

Una región tardía (L de *late*), que codifica las dos proteínas estructurales de la cápside viral, la mayoritaria y menos variable del genoma viral, denominada L1 (80% del peso del virión) y la minoritaria L2, que al parecer da soporte a la anterior.

Una región reguladora (URR de *upstream regulatory region*), no codificante y que contribuye al control de la replicación del ADN y la transcripción de las regiones mencionadas.[12]

Transmisión de la infección y enfermedades concomitantes

Los virus del papiloma son específicos de especie y cada tipo conllevará a la aparición de determinada enfermedad según el hospedero y localización de la infección.[13] Pueden localizarse en cualquier parte del cuerpo con tejido epitelial cutáneo o mucoso, específicamente epitelio escamoso estratificado, por el que muestran tropismo preferencial. Son pocos los estudios que han evaluado la prevalencia y la persistencia del VPH en la piel de individuos sanos.[14] Se piensa que los folículos se usan como reservorios por el virus y, debido a la alta prevalencia del VPH en la piel de los niños (alrededor de 40% en africanos y de 70% en americanos y asiáticos), se considera que la exposición al virus ocurre tempranamente en la vida.[15] Hampras y colaboradores evaluaron la existencia de ADN del VPH 25 (género beta) y 16 (género gamma) en muestras de piel y pestañas de 209 hombres blancos no hispanos, sin antecedente de cáncer de piel, ni lesiones cutáneas y detectaron mayor incidencia y prevalencia de la infección por ambos genotipos virales en la piel cuando se comparó con la de pestañas; las cifras fueron aún más altas en los individuos mayores de 40 años de edad y con antecedente de quemaduras de segundo grado.[16]

El principal mecanismo de transmisión implicado parece ser el contacto directo estrecho entre epitelios, uno de los cuales debe manifestar la infección. Se considera que debe existir una situación predisponente, que irrumpa la integridad de la barrera epitelial y exponga las células basales del huésped, que sirva como puerta de entrada del virus. Es así como los carniceros y empaquetadores de carnes y pescados, entre otros individuos, tienen mayor riesgo de infección con genotipos del VPH asociados con lesiones cutáneas.[17,18] La transmisión del VPH por vía genital, facilitada por los microtraumatismos que durante el acto sexual podrían generarse, ha quedado establecida en múltiples estudios. Liu y colaboradores analizaron la concordancia y tasa de transmisión de infecciones genitales por el VPH en 874 parejas heterosexuales, entre 25 y 65 años de edad, en una población rural al norte de China; observaron que la concordancia es mucho mayor de la esperada y el riesgo de transmisión del virus con genotipo oncogénico fue cuatro veces mayor de hombres a mujeres en comparación con el de mujeres a hombres, a diferencia de la transmisión de genotipos virales no relacionados con oncogenicidad, en donde la tasa de transmisión fue 73% más alta de mujeres a hombres en comparación con la de hombres a mujeres.[19] Sin embargo, estudios realizados en otros países reportaron mayores tasas de incidencia de transmisión de la infección por el VPH de mujeres a hombres cuando se comparan con las de hombres a mujeres, así: 12.3 *vs* 7.3 en 99 parejas de Tampa, Florida, Estados Unidos;[20] 2.8 *vs* 1.17 en 486 parejas de Sudáfrica;[21] 4.0 *vs* 3.5 en 179 parejas de Montreal, Canadá;[22] 26.8 a 187.5 *vs* 14.5 a 100 en 25 parejas de California, Estados Unidos;[23] 17.4 *vs* 4.9 en 25 parejas de Hawái, Estados Unidos.[24]

Alrededor de 10% de los individuos infectados por el VPH padecerá enfermedades secundarias a éste,[2] que estarán determinadas por la localización de la infección y por el genotipo infectante.

En términos clínicos se distinguen dos grupos de infecciones:

a. Las infecciones cutáneas, entre las que están los diferentes subtipos de verrugas (**Figuras 1 y 2**), la enfermedad de Bowen y la epidermodisplasia verruciforme (**Figura 3**) –una enfermedad rara, de herencia autosómica recesiva o asociada con el VIH, que se manifiesta con verrugas cutáneas diseminadas, con alto potencial de desarrollar carcinomas escamocelulares–.[25] También se ha descrito un papel protagónico del VPH en la aparición de cáncer de piel no melanoma en la población general, es así como muchos autores han expuesto esta asociación, entre ellos,

Figura 1. Verruga periungular. Archivo fotográfico, Sección de Dermatología, Universidad de Antioquia.

Figura 2. Verruga plantar. Archivo fotográfico, Sección de Dermatología, Universidad de Antioquia.

Karagas y su grupo, quienes describieron en su estudio que los pacientes diagnosticados con carcinoma escamocelular tenían mayor prevalencia de seropositividad para distintos genotipos del VPH de la familia beta, en relación con los individuos sanos del brazo control, informando un riesgo de 1.44 veces (IC95%, 1.03-2.01) de padecer carcinoma escamocelular con respecto a los controles cuando se encuentran dos a tres genotipos del VPH de la familia beta y de 1.71 veces (IC95%, 1.12-2.62) cuando hay seropositividad para ocho o más genotipos de la misma familia.[26]

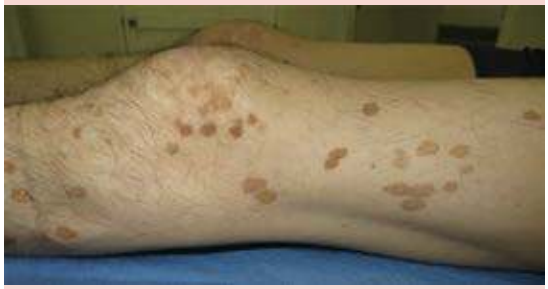

Figura 3. Epidermodisplasia verruciforme. Archivo fotográfico, Sección de Dermatología, Universidad de Antioquia.

b. Las infecciones asociadas con mucosas, divididas a su vez en infecciones no genitales y genitales. Entre las infecciones no genitales están los papilomas y carcinomas conjuntivales y la papilomatosis respiratoria recidivante (trastorno infrecuente que afecta principalmente la laringe, con mediana de edad de tres años).[12] En las infecciones mucosas genitales, más de 40 genotipos del VPH se han encontrado implicados, de los que 14 (VPH-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68) son de alto riesgo por su potencial oncogénico,[12] éstos incluyen los condilomas acuminados (**Figura 4**), la eritroplasia de Queyrat (**Figura 5**), la papulosis bowenoide (**Figura 6**), las neoplasias intraepiteliales cervicales y el carcinoma de cuello uterino.

Ciclo viral

Se proponen a la integrina α-6 y al glicosaminoglicano de heparán sulfato, presentes en la superficie de las células que conforman la capa basal de la epidermis, en su membrana basal o ambas, como mediadores de la unión a los últimos 15 aminoácidos de la región C-terminal de la proteína mayoritaria del virus (L1).[27,28] Los

Figura 4. Condiloma acuminado en paciente con VIH/SIDA. Archivo fotográfico, Sección de Dermatología, Universidad de Antioquia.

Figura 5. Eritroplasia de Queyrat. Archivo fotográfico, Sección de Dermatología, Universidad de Antioquia.

Figura 6. Papulosis bowenoide. Archivo fotográfico, Sección de Dermatología, Universidad de Antioquia.

viriones son endocitados por las células del huésped, mediante una vía dependiente de clatrina y dentro del endosoma ocurre la liberación de la cápside, con la liberación de su genoma y de las proteínas en vesículas endocíticas, con posterior translocación del ADN viral al núcleo, al parecer favorecida por la proteína minoritaria de la cápside viral (L2).[29] El genoma viral dentro del núcleo se establece como episoma y se replica utilizando la maquinaria de la célula huésped, pues carece de las enzimas requeridas para su propia transcripción y replicación;[30] pueden generarse entre 50 y 100 copias por cada célula basal, número que paulatinamente se incrementa a medida que las células de la capa basal epidérmica se dividen y diferencian a queratinocitos

ascendiendo a través del estrato espinoso y granuloso hasta alcanzar el estrato córneo (**Figura 7**). Los primeros genes en expresarse son los encargados de codificar las proteínas E1 y E2, que a su vez regulan la transcripción de las proteínas virales E5, E6 y E7 y tienen como función

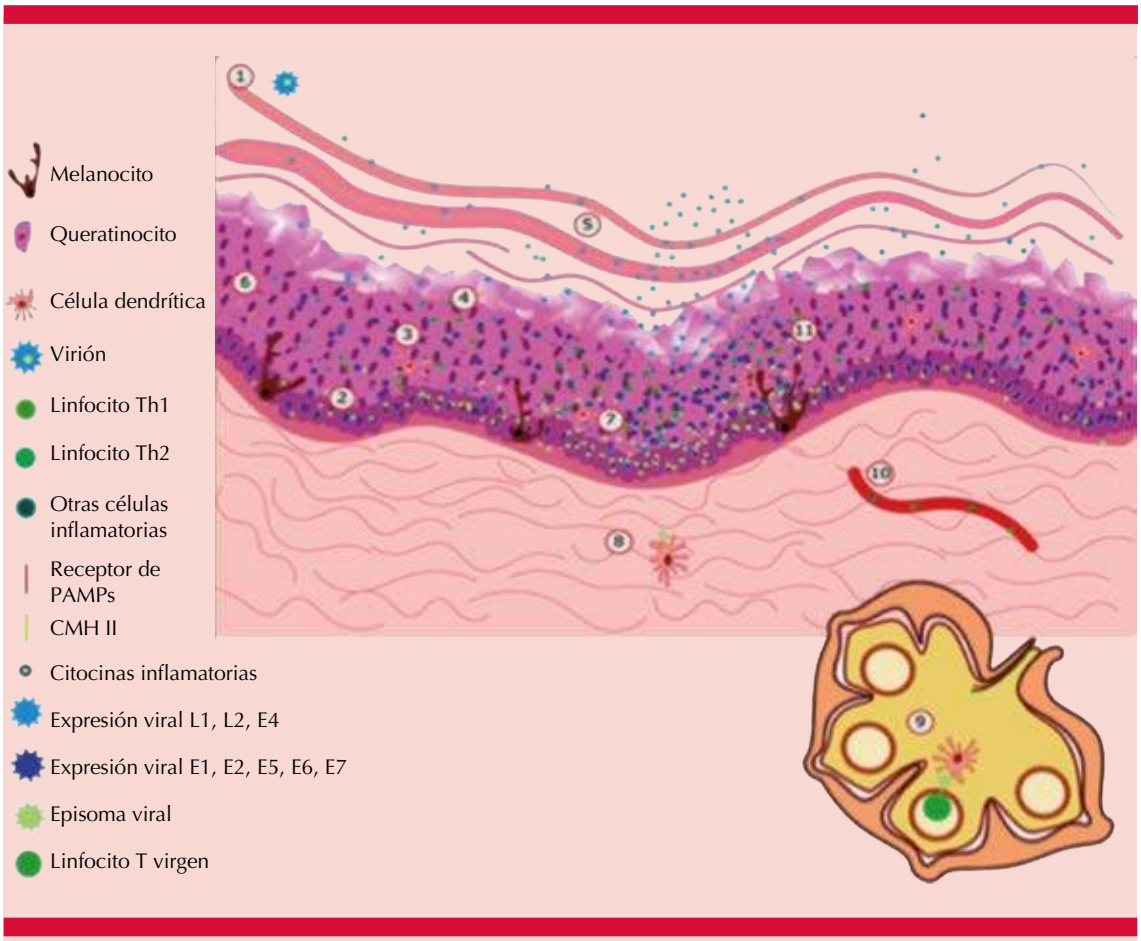

Figura 7. Mecanismo de inmunopatogenicidad. Una vez que ocurre la transgresión de la barrera epidérmica por el VPH (**1**), éste se establece como episoma dentro del núcleo del queratinocito (**2**), comienza la expresión de las proteínas E1, E2, E5, E6 y E7 que aseguran la transcripción y replicación virales (**3**), finalizando el ciclo replicativo se expresan las proteínas E4, L1 y L2 que permiten el ensamblaje viral completo (**4**) y su liberación al estrato córneo (**5**). Asimismo, como respuesta del sistema inmunológico, los queratinocitos comienzan la expresión de receptores de patrones moleculares asociados con patógenos (PAMPs) que una vez activados por las partículas virales desencadenan la activación de diferentes factores de transcripción –NfκB e IFN1– y a la producción de citocinas –IL-1, IL-6, TNF, selectina E, IFN-α e IFN-β– (**6**) que conducen a la activación de otras células inflamatorias que atacan al virus; las células de Langerhans en la epidermis detectan y procesan los antígenos virales y maduran mientras migran a los ganglios linfáticos (**8**) donde finalmente presentan sobre moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad tipo II (CMH II) los antígenos procesados a los linfocitos T vírgenes (**9**), éstos se diferencian hacia linfocitos Th1 y Th2 y viajan por el torrente sanguíneo hacia el foco de infección (**10**) para liberar diferentes citocinas –IL-2, IL-12, IFN-1, IL-4, IL-1B– con el objetivo de contener y terminar la infección (**11**).

Agradecimiento a Verónica Bermúdez por la colaboración en la realización de la imagen.

bloquear la salida de las células epidérmicas del ciclo celular, perpetuando la infección viral al garantizar su transcripción y replicación.

Finalizando el ciclo replicativo, en los estratos superiores de la epidermis se expresan las proteínas virales L1 y L2, para luego ensamblarse alrededor del genoma viral, dando lugar a la formación de los viriones nuevos que, al parecer, por la acción de la proteína E4, se liberan del estrato córneo, tras un periodo replicativo de aproximadamente tres semanas de duración, tiempo que se considera perdura la diferenciación de los queratinocitos.[25] Altas concentraciones de proteínas virales en la superficie celular y de viriones son expresados, esencialmente en las capas superiores de la epidermis, sin lisis celular, citotoxicidad ni viremia, por consiguiente, hay un silencio inflamatorio que contribuye a la evasión de la respuesta inmunitaria.

En la gran mayoría de los casos, tras la infección productiva tiene lugar la regresión y resolución de la misma o, bien, el mantenimiento de los genomas virales como episomas en las capas basales, en un estado de infección latente, siendo necesarios factores externos, internos (o ambos) al individuo que induzcan la fase replicativa y consiguiente enfermedad. En el cuello uterino, el genoma del virus puede permanecer presente en diferentes capas del epitelio, incluso integrarse al genoma humano en etapas avanzadas de la enfermedad y, según el nivel alcanzado, generar lesiones intraepiteliales de bajo grado, alto grado o cáncer.[31]

Sistema inmunitario y VPH

El estudio de los mecanismos inmunológicos implicados en la infección por el VPH ha resultado difícil debido a que el virus tiene especificidad de especie, es compleja su replicación y propagación en cultivos celulares, cuando éstos no son órgano-típicos, y a que los mecanismos de inmunidad específicos inducidos por el virus son limitados.

Al evaluar pacientes con epidermodisplasia verruciforme, se ha encontrado que en la mayoría de ellos hay mutaciones en los genes EVER1 –en el cromosoma 17– y EVER2 –en el cromosoma 2– que codifican para proteínas de tipo canales transmembrana localizadas en el retículo endoplasmático que regulan la concentración de cinc intracelular, por lo que se ha propuesto que la pérdida de la homeostasia de este elemento cumple un papel importante en el establecimiento de la infección por el VPH a nivel cutáneo y genital y la consecuente aparición de la enfermedad. Sin embargo, en 24.4% de los pacientes la infección y enfermedad se manifiestan en ausencia de las mutaciones genéticas descritas y en algunos se han encontrado alteraciones en la función FAS, deficiencia de LTCD8+ y de LTCD4+, por lo que se ha propuesto que alteraciones de tipo inmunitario innato y adaptativo están implicadas en la patogenia de la enfermedad.[32]

Al analizar el comportamiento de la infección por el VPH en pacientes con inmunodeficiencias primarias, se ha dilucidado la importancia de algunos de los componentes del sistema inmunitario en la aparición de la enfermedad. En el caso de la inmunidad innata queda evidenciado el papel preponderante de uno de sus componentes, la fagocitosis mediada por células, tras observar la aparición de verrugas cutáneas generalizadas y persistentes secundarias a la infección por el VPH en pacientes con el síndrome WHIM (verrugas, hipogammaglobulinemia, infecciones, mielocatexis). Este síndrome se distingue por la existencia de mutaciones heterocigotas en los genes que codifican para CXCR4, un receptor de quimiocinas cuyo ligando es CCL12, encargado de la quimiotaxis de los leucocitos, especialmente neutrófilos.[33]

En relación con el papel que cumple la inmunidad humoral, se ha descrito que los pacientes con deficiencias humorales puras no parecen estar más predispuestos a enfermedades por el VPH.[34] En el curso natural de la infección, se ha encontrado que la seroconversión en los pacientes infectados ocurre varios meses después de la primera exposición al VPH; sin embargo, 30 a 50% de los pacientes no desarrollan anticuerpos. Cuando los anticuerpos son detectables, generalmente los títulos son bajos y se mantienen hasta el aclaramiento viral, la mayoría están dirigidos contra L1, la principal proteína de la cápside; los dirigidos contra las proteínas L2, E2, E6 y E9 son prácticamente indetectables.[35]

En contraste con las anteriores, es claro el papel de la inmunidad celular en la infección por el VPH, dado por hallazgos como el infiltrado de linfocitos T CD4+ y CD8+ activados en las verrugas en estado de regresión, el riesgo incrementado de infecciones persistentes por diferentes genotipos del VPH y mayor riesgo de cáncer de piel, genitales o ambos en pacientes con inmunodeficiencia celular, en tratamiento crónico con fármacos inmunosupresores o pacientes infectados por el VIH.[25]

Activación de la respuesta inmunitaria

Una vez que el VPH ha establecido la infección en las células del hospedero, el sistema inmunitario innato, y posteriormente el adaptativo, se activan para combatirlo y promover su aclaramiento. Habiendo sido transgredida la barrera epitelial por el VPH, los queratinocitos comienzan a expresar receptores para patrones moleculares asociados con patógenos (PAMPs), entre ellos: *1)* receptores tipo Toll (TLR) 1, 2, 3, 5, 6, 9 y 10 (TLR-9 encargado de reconocer ADN de doble cadena rico en regiones de citosina-fosfo-guanina). *2)* RIG-1 (gen inducible del ácido retinoico 1, es un receptor de la familia RIG que reconoce ARN de doble cadena), *3)* MDA5 (proteína 5 asociada con la diferenciación del melanoma, es un receptor parecido a RIG que censa ARN de doble cadena viral). Cuando el ligando, en este caso el ADN de doble cadena viral y epítopes, no completamente dilucidados, procedentes de las proteínas L1 y L2 de la cápside viral, se unen a sus receptores, desencadenan la activación de factores de transcripción, como el NFκ-B que conduce a la producción de IL-1, IL-6, TNF y selectina E y el factor de transcripción IFN-1, que conduce a la producción de IFN alfa y beta.[36] Las células de Langerhans en la epidermis detectan la infección, procesan las células infectadas y maduran mientras migran a ganglios linfáticos secundarios, donde presentan los antígenos en el contexto del complejo mayor de histocompatibilidad tipo II (CMH II) a los linfocitos T vírgenes. Se promueve la diferenciación y proliferación de linfocitos Th1 y Th2, productores de IL-2, IL-12 , IFN 1 (alfa y beta), IL-4, IL-1B, que migran al foco infeccioso para contener la infección viral.[37] Otras células presentadoras de antígenos, no especializadas, presentan antígenos a los LTCD8+ activando su función citotóxica (**Figura 7**).[38]

En algunas circunstancias, el VPH es capaz de pasar inadvertido para el sistema inmunitario y establecer una infección latente. Hay múltiples mecanismos a través de los que el virus logra evadir la respuesta del sistema inmunitario del hospedero y asegurar su supervivencia, replicación y patogenicidad. En primer lugar, el ciclo viral del VPH se desarrolla paulatinamente a medida que ocurre el ciclo celular de los queratinocitos, haciendo uso de la maquinaria de las células del hospedero para su replicación, evitando el reconocimiento de enzimas que pueden ser blanco de la respuesta inmunitaria. El mecanismo replicativo es lento y el virus no concentra sus partículas virales en las células de la capa basal, membrana basal o ambas que han sido blanco de invasión inicial, sino que lo hace en las capas superiores de la epidermis, a

las que migra y donde la existencia de las células de respuesta inmunitaria es mínima. Hasta estos niveles el virus retrasa la transcripción de proteínas de la cápside L1 y L2, que suponen ser las partículas virales más inmunógenas.[39,40] Al no producir la muerte de los queratinocitos tras el proceso infeccioso (sino permitir que éstos mueran mediante apoptosis una vez que alcanzan el estado de diferenciación a corneocitos, como naturalmente fueron programados), evade la producción de citocinas y quimiocinas al igual que la activación de células dendríticas, células de Langerhans, macrófagos, neutrófilos, células NK, linfocitos NKT, entre otras células, que en condiciones normales hubiesen sido activadas tras la citopatogenicidad y citólisis con el fin de establecer una respuesta inmunitaria eficaz en el aclaramiento de la infección.[36]

Queratinocitos

Se reconoce a los queratinocitos como una especie de células presentadoras de antígenos no especializada, que expresan CMH tipo I y que se han descrito como capaces de expresar CMH tipo II e inducir la expresión de citocinas Th1 y Th2 por parte de los LT CD4+,[41] además de activar la respuesta citotóxica de los LT CD8+. Cuentan con TLRs encargados del reconocimiento de PAMPs, éstos están ubicados en la superficie celular (TLR-1, 2, 4, 5 y 6) y a nivel citoplasmático, en los endosomas específicamente (TLR-3 y 9). A través de los receptores citoplasmáticos les es posible reconocer ácidos nucleicos virales, de la siguiente manera: con TLR-3 reconocen ARN de doble cadena, y con TLR-9 ADN de doble cadena, rico en regiones de citosina-fosfo-guanina. Según el ligando que se una al receptor, serán activadas vías de señalización particulares que conducirán a la liberación de múltiples citocinas, en el caso de la activación de TLR-9 se producirán principalmente TNF alfa, INF 1, IL-8, CCL2, CCL20 y CXCL9.[42] En la infección por el VPH la expresión de los receptores para PAMPs (excepto TLR9), por parte de los queratinocitos infectados, no se encuentra alterada; sin embargo, las vías de señalización procedentes de los mismos se han visto afectadas ante la presencia del virus.[43] Es así como se ha hecho evidente la regulación negativa que los episomas virales ejercen sobre genes que codifican para componentes del inflamasoma (NLRP2, PYCARD), para péptidos antimicrobianos (DEFB103B, LOC728454, AQP9, RNASE7, SRGN), para moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (HLA-A, B, C, G, HCP5), para múltiples citocinas y quimiocinas (CCL5/RANTES, CSF2/GM-CSF, TGF-alfa, IL-23A), así como también la regulación negativa de los genes inducibles de interferón (IFI27, IFITM1).[36] En cuanto al TLR-9 se ha encontrado que es regulado negativamente por las oncoproteínas E6 y E7, del VPH-16 y 18, en estudios de tejido de cuello uterino.[44]

Células dendríticas

En la piel se reconocen dos tipos de células dendríticas, las células de Langerhans presentes en la epidermis, también presentes en las mucosas, y tres subconjuntos de células dendríticas (CD1+, CD14+ y CD141+) localizadas en la dermis. Las células de Langerhans promueven la respuesta de LTCD8+ mediante la producción de IL-15, además, presentan TLRs-1, 2, 3, 6 y 10. En contraste, el subconjunto de células dendríticas dérmicas CD14+ expresan TLR 2, 4, 6, 8 y 10, además de un gran número de citocinas, entre ellas IL-1 alfa, TGF-B, IL-10, IL-12, GM-CSF, IL-6 e IL-8. Las células dendríticas poco se activan, pues el escaso estímulo otorgado por el medio bajo en citocinas y quimiocinas es insuficiente. Se ha encontrado que las células dendríticas estromales normalmente son activadas tras la entrada de la cápside viral; sin embargo, las células de Langerhans no se activan, pues muestran disminución en la unión a los queratinocitos, al expresar éstos menor cantidad de E-cadherina

en su superficie, efecto mediado por las proteínas virales E6 y E7.[45,46] Por efecto de las mismas proteínas virales, E6 y E7, se ha evidenciado menor migración de las células de Langerhans al foco de infección, porque hay menor expresión de CCL20 por los queratinocitos, una potente quimiocina que sería reconocida por los receptores CXCR4 y CXCR6 presentes en las células de Langerhans.[45,46] Las proteínas E6 y E7 también regulan negativamente la producción de TGF-B1, lo que disminuye la maduración de las células de Langerhans en el sitio de infección, sumado a la menor densidad de este grupo celular en presencia de infección por cualquier tipo de VPH.[47,48] En las células dendríticas cervicales de pacientes con los VPH de alto riesgo se ha evidenciado mayor expresión del ligando para el receptor de muerte celular programada tipo 1 (PD-1) expresado en la superficie de los linfocitos T, regulando negativamente su función al inducir anergia de los mismos.[49] Otros estudios han demostrado cómo las partículas parecidas al virus del VPH16 una vez internalizadas por las células de Langerhans dirigen una acción supresora sobre las mismas, que comienzan a expresar poca o ninguna cantidad de moléculas coestimuladoras CD80 y CD86. La falta de la coestimulación lleva a un estado de anergia en los linfocitos.[47]

En el estudio realizado por Nakayama y su grupo se demostró que la depleción en el número de células de Langerhans, en muestras de lesiones del VPH (verrugas comunes y enfermedad de Bowen), en estado no inflamatorio, se relacionó con una regulación negativa en las concentraciones de CCL20, también denominado MIP-3alfa (proteína inflamatoria del macrófago 3) y E-cadherina, expresados en queratinocitos lesionados; en contraste, las lesiones secundarias al VPH en estado inflamatorio tuvieron regulación a la alza de estas moléculas, lo que a su vez se relacionó con mayor infiltrado de linfocitos NKT y células dendríticas.[50]

Células natural killer

Las células natural killer (NK) participan en el control de la infección por el VPH por la liberación de gránulos citoplasmáticos que contienen perforinas y granzimas que inducen apoptosis de las células infectadas.[51] De forma interesante, los receptores activadores de las células NK, NKp30, NKp46 y NKG2D se encuentran disminuidos en las pacientes con cáncer cervicouterino y esto se relaciona con menor citotoxicidad.[52]

Linfocitos NKT

Los linfocitos NKT (grupo celular que comparte características de la célula asesina natural y del linfocito T) participan de manera importante en el control de la infección, se activan al reconocer antígenos presentados por moléculas del MHC o por moléculas CD1d, especializadas en la presentación de antígenos glicolipídicos. El CD1d está presente en células dendríticas, macrófagos, células B, células epiteliales del aparato reproductivo, queratinocitos y en células del epitelio intestinal; la presentación por CD1d induce la producción de IL-4, IL-10, IL-13, IFN y TNF-α.[51] La proteína E5 del VPH-6 y del VPH-16 regula negativamente la expresión de CD1d.[53]

Potencial oncogénico

Al parecer, las proteínas virales E5, E6 y E7, fundamentalmente las dos últimas, actúan como oncoproteínas cuando se asocian con infecciones mucosas por genotipos de VPH considerados de alto riesgo (VPH-16, VPH-18); se ha postulado que la proteína E6 del VPH de alto riesgo produce la ubiquitinación de la proteína p53 (proteína supresora de tumores) en la célula basal humana y entonces su degradación;[48] además, se ha identificado la unión de la proteína viral E7 del VPH de alto riesgo a la forma fosforilada de la proteína del retinoblastoma (proteína supresora de tumores), evitando la inhibición por ésta de E2F, un

factor de transcripción implicado en el control del ciclo celular.[54] En contraste, la proteína E5 del VPH-16 se considera una proteína transformante débil, está localizada principalmente en el retículo endoplasmático y sola es incapaz de inmortalizar las células epiteliales del huésped; sin embargo, puede potenciar las funciones de inmortalización llevadas a cabo por las oncoproteínas E6 y E7.[55] Estas proteínas, además, regulan positivamente la expresión de IL-10 y TNF-α, produciendo así un estado de inmunosupresión local en el cuello uterino, inhibiendo la respuesta antitumoral.[31] De la proteína E6 se ha descrito que regula positivamente la expresión de IL-17 por las células infectadas, que se ha visto relacionada con el proceso de angiogénesis y crecimiento tumoral; la IL-8 también se asocia con angiogénesis y metástasis, aumentando las concentraciones de metaloproteinasas MMP-2 y MMP-9.[56]

Gosmann y colaboradores reportaron la relación entre la producción de IL-17 con la aparición de hiperplasia epitelial que puede progresar a cáncer, tras estudiar biopsias de pacientes con NIC II/III secundario a infección por el VPH y biopsias de piel de ratones con hiperplasia epitelial inducida por la proteína E7 de VPH-16, con sus respectivos controles, en todas las muestras de casos se encontró concentraciones altas de IL-17, producidas principalmente por LT CD4+ en humanos y LT gamma-delta y LT CD4+ en ratones, bajo la estimulación de IL-23, que también se encontró en concentraciones mayores con respecto a controles.[57] La proteína E5, del VPH-16, en el epitelio cervical, produce regulación a la baja de los linfocitos TCD8+, además de reducir la expresión de moléculas del CPH de clase I y con esto disminuir la presentación antigénica.[58]

Los mecanismos de evasión del sistema inmunitario por el VPH se resumen en el **Cuadro 1**.

Cuadro 1. Mecanismos de evasión del sistema inmunitario por el VPH

- Tropismo por el epitelio escamoso estratificado donde usa la maquinaria replicativa de la célula hospedera
- Concentración de partículas virales en la parte superior de la epidermis, lugar con menor número de células del sistema inmunológico
- Retraso de la transcripción de las proteínas virales L1 y L2, que son las más inmunógenas
- Regulación negativa de la expresión de TLR 9, NLRP2, PYCARD, péptidos antimicrobianos, moléculas del CMH, citocinas y quimiocinas
- Disminución en la expresión de E-cadherina en queratinocitos, mediante las proteínas virales E6 y E7
- Establecimiento de episomas virales en las capas celulares basales de la epidermis (infección latente)
- Anergia de LT por disminución de CD80 y CD86 en las CPA
- Disminución de la citotoxicidad de linfocitos NKT
- Producción de oncoproteínas E6 y E7 que actúan negativamente sobre genes supresores de tumores celulares
- Silencio inflamatorio (no genera citotoxicidad ni citólisis de queratinocitos, no produce viremia)
- Generación de escasa memoria inmunológica

Memoria inmunológica

A pesar que el sistema inmunológico es capaz de eliminar la infección por VPH, los mecanismos de evasión de la respuesta inmunológica impiden que la memoria inmunológica se desarrolle eficientemente, persistiendo la susceptibilidad a nuevas infecciones por este grupo de virus.[58] Trottier y colaboradores mostraron cómo las mujeres con evidencia serológica de exposición previa a VPH-16 son susceptibles a padecer infecciones por diferentes genotipos del VPH, así como reinfección por el mismo genotipo, resultados estrechamente relacionados con la adopción de nuevas parejas sexuales.[59] Ingles y colaboradores evaluaron la incidencia de infección por el VPH y el aclaramiento de la enfermedad en un grupo de 4085 hombres entre 18 y 70 años de edad, VIH negativos, sin antecedente de cáncer anogenital, con media-

na de seguimiento de cuatro años y encontró la aparición de casos nuevos de infección por distintos genotipos del VPH y reinfección por el mismo genotipo en algunos, exponiendo así que todos los participantes son susceptibles de nuevas infecciones y de reinfecciones a lo largo de sus vidas.[60]

Vacunación

Las vacunas se producen usando tecnología recombinante, insertando el gen L1 en un hospedero (levadura o baculovirus), esto lleva a la expresión de una gran cantidad de la proteína L1, que se autoensambla formando una cápside vacía. Posterior a la vacunación, la IgG que se desarrolla contra la proteína L1 se deposita en la mucosa genital, induciendo la neutralización inmediata del virus.[61,62]

Hasta el momento están aprobadas por la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA) tres tipos de vacunas, la bivalente dirigida contra VPH-16 y 18, la tetravalente dirigida contra VPH-6, 11, 16 y 18 y la nonavalente dirigida contra VPH-6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58. En los estudios se ha demostrado que los títulos de anticuerpos alcanzados por la primera son hasta 100 veces superiores a los alcanzados durante la infección natural, probablemente esto se deba al uso de haptenos, como el hidróxido de aluminio y el monofosforil lípido A desacetilado, que potencian la respuesta inmunitaria.[63] Según los estudios fase III, PATRICIA y Costa Rica HPV Vaccine Trial, la vacuna bivalente confiere protección hasta por más de ocho años.[62] Con la vacuna tetravalente sucede algo similar a lo ocurrido con la bivalente; sin embargo, las concentraciones de anticuerpos para los tipos de VPH 6 y 11 caen a un valor similar a los producidos durante la infección natural a los 36 meses de su aplicación, sin que se haya demostrado que esto afecte la efectividad de la vacuna.[63] En cuanto al tiempo de protección contra lesiones de alto grado conferido por la vacuna tetravalente, evaluado por dos estudios fase III, el FUTURE I y el FUTURE II, se demostró eficacia mayor de cinco años.[62] Además, ha quedado evidenciada una protección cercana al 100% contra las verrugas genitales causadas por los VPH 6 y 11 con la aplicación de la vacuna tetravalente, con disminución de 83% de las verrugas genitales ocasionadas por cualquier tipo del VPH. Por su parte, la vacuna nonavalente es el resultado de añadir a la tetravalente partículas similares al virus de los VPH 31, 33, 45, 52 y 58, con el fin de pasar de una protección de 70% contra cáncer de células escamosas (vacuna tetravalente) a una protección de 90%. Las tres vacunas producen protección cruzada contra otros tipos, posiblemente por sus similitudes en la proteína L1; en el caso de la tetravalente la protección adicional es contra el VPH 31 y de la bivalente contra los VPH 31, 33 y 45.[62]

En la actualidad y según el CDC de Atlanta, la prescripción de vacunación está aprobada así:

- Vacuna bivalente (Cervarix) para mujeres entre 9 y 25 años de edad, con la indicación de prevenir neoplasias intraepiteliales cervicales, adenocarcinomas *in situ* y cáncer cervicouterino. Con un esquema de vacunación intramuscular de tres dosis (al mes 0, 1 y 6).[64]
- Vacuna tetravalente (Garsasil) para mujeres entre 9 y 26 años de edad, con la indicación de prevenir neoplasias intraepiteliales vulvares, vaginales, cervicouterinas y anales, adenocarcinomas *in situ* y cánceres vulvar, vaginal, cervicoutetino y anal. En hombres entre 9 y 26 años de edad con la indicación de prevenir condilomas acuminados, neoplasia intraepitelial anal y cáncer anal. Con un esquema de vacunación intramuscular de tres dosis intramusculares (al mes 0,

2 y 6).[65] En la Unión Europea y algunos países de América está aprobado el esquema de vacunación con sólo dos dosis (al mes 0 y 6), teniendo en consideración estudios que han demostrado no inferioridad con respecto al esquema de tres dosis.[66]

- Vacuna nanovalente (Gardasil 9), para mujeres y hombres entre 9 y 26 años, con las mismas indicaciones que Gardasil. Con esquemas de vacunación entre 9 y 15 años de edad de dos (al mes 0, 6 o 12) o tres dosis intramusculares (al mes 0, 2 y 6) y entre 15 y 26 años de edad de tres dosis intramusculares (al mes 0, 2 y 6).[67]

Es probable que la edad de vacunación esté determinada por resultados de estudios, como el realizado en Australia, que evaluó el efecto del programa de vacunación contra el VPH, puesto en marcha en ese país a mediados de 2007; ellos analizaron el número de adultos diagnosticados con condilomas acuminados entre 2004 y 2007 y lo compararon con el número de adultos que recibieron ese mismo diagnóstico entre 2007 y 2011. Obtuvieron que para el periodo posvacunación hubo disminución global, estadísticamente significativa, en el número de casos diagnosticados con condilomas acuminados en mujeres y en hombres; cuando realizaron el análisis por subgrupos de edad observaron que en los menores de 21 años vacunados la tasa de declinación en el número de diagnósticos fue de 92.6% en las mujeres y de 81.8% en los hombres; entre 21 y 30 años de edad la tasa de declinación fue de 72.6% en mujeres y de 51.1% en hombres, y no encontraron disminución significativa en el número de pacientes diagnosticados con condilomas acuminados en los tiempos pre y posvacunación cuando éstos eran mayores de 30 años de edad, probablemente por la mayor exposición previa a los VPH.[68] Asimismo, un estudio realizado en Estados Unidos, que evalúo la prevalencia del VPH tras seis años de implementado el programa de vacunación, reportó disminución de 64% en la prevalencia de los VPH 6, 11, 16 y 18 en las niñas vacunadas entre 14 y 19 años de edad *vs* 34% entre las vacunadas entre 20 y 24 años de edad.[69]

En la actualidad están en estudio los siguientes aspectos:[62] *a)* vacuna contra la proteína L2. Se considera que aumentaría aproximadamente 30% la cobertura actual contra VPH de alto riesgo, entre otras ventajas; *b)* una vacuna terapéutica, que aumenta la respuesta inmunitaria de los linfocitos T.

En la actualidad en Colombia está aprobada por el INVIMA la aplicación de las vacunas bivalente y tetravalente, y esta última, según la página actualizada del Ministerio de Protección Social, es la incluida en el plan de inmunizaciones cubierto por el estado, con el esquema 0-6-60 meses para niñas escolarizadas de cuarto grado de primaria y no escolarizadas que hayan cumplido nueve años, con el objetivo de prevenir el cáncer cervicouterino.

CONCLUSIÓN

El desarrollo de la ciencia ha permitido el reconocimiento del VPH como agente etiológico de muchas enfermedades cutáneo-mucosas en los seres humanos, algunas de ellas altamente prevalentes en nuestra población y con potencial oncogénico importante, por lo que se ha incrementado el interés en el estudio de los mecanismos de inmunopatogenicidad y la forma de combatirlos. Los estudios han sido complejos, considerando principalmente la dificultad en el cultivo del virus; sin embargo, los avances han sido grandes, se conoce ya la estructura y genoma virales, al igual que los genotipos más asociados en el desarrollo de algunas enfermedades y los mecanismos de patogenicidad virales, que evaden con éxito la respuesta inmunitaria establecida por el cuerpo humano en 10% de

los infectados**.** Todo este conocimiento ha permitido establecer estrategias de prevención de la infección, como los tamizajes para detección de VPH en el cuello uterino, así como el desarrollo de vacunas efectivas en la prevención de neoplasias benignas y malignas, secundarias a la infección por los VPH de bajo y alto riesgo, respectivamente, en hombres y en mujeres, con gran repercusión en la salud.

REFERENCIAS

1. Markle W, Conti T, Kad M. Sexually Transmitted Diseases. Prim Care Clin Off Pract [Internet] 2013 Sep [Cited 2018 Jan 22];40(3):557-87. Available From: Http://Www.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/Pubmed/23958358
2. Human Papillomavirus Vaccination: Recommendations Of The Advisory Committee On Immunization Practices (ACIP) [Internet] Vol. 2014. 2014. Available From: Http://Www.Cdc.Gov/Mmwr/Preview/Mmwrhtml/Rr6305a1.Htm
3. Woodworth CD, Gaiotti D, Michael E, Hansen L, Nees M. Targeted disruption of the epidermal growth factor receptor inhibits development of papillomas and carcinomas from human papillomavirus-immortalized keratinocytes. Cancer Res [Internet] 2000 Aug 15 [Cited 2016 Sep 16];60(16):4397–402. Available From: Http://Www.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/Pubmed/10969784
4. Bekmukhambetov Y, Balmagambetova S, Jarkenov T, Nurtayeva S, Mukashev T, Koyshybaev A. Distribution of high risk human papillomavirus types in Western Kazakhstan - retrospective analysis of PCR data. Asian Pac J Cancer Prev [Internet] 2016 [Cited 2016 Sep 20];17(5):2667–72. Available From: Http://Www.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/Pubmed/27268648
5. Chesson HW, Dunne EF, Hariri S, Markowitz LE. The estimated lifetime probability of acquiring human papillomavirus in the United States. Sex Transm Dis [Internet] 2014 Nov [Cited 2016 Sep 4];41(11):660-4. Available From: Http://Content.Wkhealth.Com/Linkback/Openurl?Sid=WKPTLP:Landingpage&An=00007435-201411000-00004
6. CDC-HPV-Associated Cancer Statistics [Internet]. Available from: Http://Www.Cdc.Gov/Cancer/Hpv/Statistics/Index.Htm
7. Kumar R, Rai AK, Das D, et al. Alcohol and tobacco increases risk of high risk HPV infection in head and neck cancer patients: Study from North-East region of India. Plos One [Internet] 2015 [Cited 2016 Sep 18];10(10):E0140700. Available From: Http://Www.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/Pubmed/26473489
8. Shope RE, Hurst EW. Infectious papillomatosis of rabbits: with a note on the histopathology. J Exp Med [Internet] 1933 Oct 31 [Cited 2016 Sep 6];58(5):607-24. Available From: Http://Www.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/Pubmed/19870219
9. Kocjan BJ, Bzhalava D, Forslund O, Dillner J, Poljak M. Molecular methods for identification and characterization of novel papillomaviruses. Clin Microbiol Infect [Internet] 2015 Sep [Cited 2016 Sep 8];21(9):808-16. Available From: Http://Www.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/Pubmed/26003284
10. De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, Zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. Virology 2004;324(1):17-27.
11. Bzhalava D, Eklund C, Dillner J. International standardization and classification of human papillomavirus types. Virology 2015;476:341-4.
12. Choi YJ, Park JS. Clinical significance of human papillomavirus genotyping. J Gynecol Oncol [Internet] 2016 Mar [Cited 2016 Sep 4];27(2):E21. Available From: Http://Www.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/Pubmed/26768784
13. Pathogenesis Of Viral Infections And Diseases. In: Fenner's Veterinary Virology [Internet]. Elsevier; 2017 [Cited 2018 Jan 22]. P. 47-8. Available From: Http://Linkinghub.Elsevier.Com/Retrieve/Pii/B9780128009468000039
14. Hsu JY-C, Chen AC-H, Keleher A, Mcmillan NAJ, Antonsson A. Shared and persistent asymptomatic cutaneous human papillomavirus infections in healthy skin. J Med Virol [Internet] 2009 Aug [Cited 2016 Sep 18];81(8):1444-9. Available From: Http://Www.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/Pubmed/19551818
15. Antonsson A, Erfurt C, Hazard K, Holmgren V, Simon M, Kataoka A, et al. Prevalence and type spectrum of human papillomaviruses in healthy skin samples collected in three continents. J Gen Virol [Internet] 2003 Jul [Cited 2016 Sep 18];84(Pt 7):1881-6. Available From: Http://Www.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/Pubmed/12810883
16. Hampras SS, Giuliano AR, Lin H-Y, Fisher KJ, Abrahamsen ME, Sirak BA, et al. Natural history of cutaneous human papillomavirus (HPV) infection in men: The HIM Study. Burk RD, Editor. Plos One [Internet]. 2014 Sep 8 [Cited 2016 Sep 18];9(9):E104843. Available From: Http://Dx.Plos.Org/10.1371/Journal.Pone.0104843
17. Keefe M, Al-Ghamdi A, Coggon D, Maitland NJ, Egger P, Keefe CJ, et al. Cutaneous warts in butchers. Br J Dermatol [Internet] 1994 Jan [Cited 2016 Sep 18];130(1):9–14. Available From: Http://Doi.Wiley.Com/10.1111/J.1365-2133.1994.Tb06874.X
18. Forcier M, Musacchio N. An overview of human papillomavirus infection for the dermatologist: disease, diagnosis, management, and prevention. Dermatol Ther [Internet. 2010 Sep 24 [Cited 2016 Sep 18];23(5):458–76. Available From: Http://Doi.Wiley.Com/10.1111/J.1529-8019.2010.01350.X
19. Liu M, He Z, Zhang C, Liu F, Liu Y, Li J, et al. Transmission of genital human papillomavirus infection in couples: a population-based cohort study in rural China. Sci Rep [Internet] 2015 [Cited 2016 Sep 12];5:10986. Available From: Http://Www.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/Pubmed/26204471
20. Nyitray AG, Lin H-Y, Fulp WJ, Chang M, Menezes L, Lu B, et al. The role of monogamy and duration of heterosexual relationships in human papillomavirus transmission. J Infect

Dis [Internet] 2014 Apr 1 [Cited 2018 Jan 22];209(7):1007-15. Available From: Http://Www.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/Pubmed/24253288

21. Mbulawa ZZA, Johnson LF, Marais DJ, Coetzee D, Williamson AL. The impact of human immunodeficiency virus on human papillomavirus transmission in heterosexually active couples. J Infect [Internet] 2013 Jul [Cited 2018 Jan 22];67(1):51-8. Available From: Http://Www.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/Pubmed/23567626
22. Burchell AN, Coutlée F, Tellier P-P, Hanley J, Franco EL. Genital Transmission of human papillomavirus in recently formed heterosexual couples. J Infect Dis [Internet] 2011 Dec 1 [Cited 2018 Jan 22];204(11):1723–9. Available From: Http://Www.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/Pubmed/21984739
23. Widdice L, Ma Y, Jonte J, Farhat S, Breland D, Shiboski S, et al. Concordance and transmission of human papillomavirus within heterosexual couples observed over short intervals. J Infect Dis [Internet] 2013 Apr 15 [Cited 2018 Jan 22];207(8):1286-94. Available From: Http://Www.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/Pubmed/23319742
24. Hernandez BY, Wilkens LR, Zhu X, Thompson P, Mcduffie K, Shvetsov YB, Et Al. Transmission of human papillomavirus in heterosexual couples. Emerg Infect Dis [Internet] 2008 Jun [Cited 2018 Jan 22];14(6):888-94. Available From: Http://Www.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/Pubmed/18507898
25. Doorbar J, Egawa N, Griffin H, Kranjec C, Murakami I. Human Papillomavirus molecular biology and disease association. Rev Med Virol [Internet] 2015 Mar [Cited 2016 Sep 18];25:2-23. Available from: Http://Doi.Wiley.Com/10.1002/Rmv.1822
26. Karagas MR, Waterboer T, Li Z, Nelson HH, Michael KM, Bavinck JNB, et al. Genus beta human papillomaviruses and incidence of basal cell and squamous cell carcinomas of skin: population based case-control study. BMJ [Internet] 2010 [Cited 2016 Sep 14];341:C2986. Available From: Http://Www.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/Pubmed/20616098
27. Surviladze Z, Sterk RT, Ozbun MA. The interaction of human papillomavirus type 16 particles with heparan sulfate and syndecan-1 molecules in the keratinocyte extracellular matrix plays an active role in infection. J Gen Virol [Internet] 2015 Apr 14 [Cited 2016 Sep 19]; Available from: Http://Www.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/Pubmed/25872746
28. Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. Clin Sci (Lond) [Internet] 2006 May [Cited 2016 Sep 18];110(5):525–41. Available from: Http://Www.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/Pubmed/16597322
29. Day PM, Schelhaas M. Concepts of papillomavirus entry into host cells. Curr Opin Virol [Internet] 2014 Feb [Cited 2016 Sep 19];4:24-31. Available From: Http://Www.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/Pubmed/24525291
30. Edwards TG, Helmus MJ, Koeller K, Bashkin JK, Fisher C. Human papillomavirus episome stability is reduced by aphidicolin and controlled by DNA damage response pathways. J Virol [Internet]. 2013 Apr [Cited 2016 Sep 18];87(7):3979-89. Available from: Http://Www.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/Pubmed/23365423
31. Torres-Poveda K, Bahena-Román M, Madrid-González C, Burguete-García AI, Bermúdez-Morales VH, Peralta-Zaragoza O, et al. Role of IL-10 and TGF-B1 in local immunosuppression in HPV-associated cervical neoplasia. World J Clin Oncol [Internet] 2014 Oct 10 [Cited 2016 Sep 19];5(4):753-63. Available From: Http://Www.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/Pubmed/25302175
32. Patel T, Morrison LK, Rady P, Tyring S. Epidermodysplasia verruciformis and susceptibility to HPV. Dis Markers [Internet] 2010 [Cited 2017 Sep 14];29(3-4):199–206. Available From: Http://Www.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/Pubmed/21178278
33. Kallikourdis M, Trovato AE, Anselmi F, Sarukhan A, Roselli G, Tassone L, Et Al. The CXCR4 mutations In WHIM syndrome impair the stability of the T-cell immunologic synapse. Blood [Internet] 2013 Aug 1 [Cited 2016 Sep 18];122(5):666–73. Available From: Http://Www.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/Pubmed/23794067
34. Frazer IH. Interaction of human papillomaviruses with the host immune system: a well evolved relationship. Virology 2009;384(2):410-4.
35. Matthijsse SM, Van Rosmalen J, Hontelez JAC, Bakker R, De Kok IMCM, Van Ballegooijen M, et al. The role of acquired immunity in the spread of human papillomavirus (HPV): Explorations with a microsimulation model. Plos One [Internet]. 2015 [Cited 2016 Sep 18];10(2):E0116618. Available From: Http://Www.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/Pubmed/25642941
36. Karim R, Meyers C, Backendorf C, Ludigs K, Offringa R, Van Ommen G-JB, et al. Human papillomavirus deregulates the response of a cellular network comprising of chemotactic and proinflammatory genes. Plos One [Internet] 2011 [Cited 2016 Sep 17];6(3):E17848. Available From: Http://Www.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/Pubmed/21423754
37. Stanley MA. Epithelial cell responses to infection with human papillomavirus. Clin Microbiol Rev [Internet] 2012 Apr [Cited 2016 Sep 19];25(2):215–22. Available From: Http://Www.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/Pubmed/22491770
38. Garcia-Bates TM, Kim E, Concha-Benavente F, Trivedi S, Mailliard RB, Gambotto A, et al. Enhanced cytotoxic CD8 T cell priming using dendritic cell-expressing human papillomavirus-16 E6/E7-P16ink4 fusion protein with sequenced anti-programmed death-1. J Immunol [Internet] 2016 Mar 15 [Cited 2016 Sep 19];196(6):2870–8. Available from: Http://Www.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/Pubmed/26851223
39. Buck CB, Day PM, Trus BL. The papillomavirus major capsid protein L1. Virology [Internet] 2013 Oct [Cited 2016 Sep 19];445(1-2):169–74. Available From: Http://Www.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/Pubmed/23800545
40. Wang JW, Roden RBS. L2, The minor capsid protein of papillomavirus. Virology [Internet] 2013 Oct [Cited 2016 Sep 19];445(1-2):175–86. Available From: Http://Www.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/Pubmed/23689062
41. Black APB, Ardern-Jones MR, Kasprowicz V, Bowness P, Jones L, Bailey AS, et al. Human keratinocyte induction of

rapid effector function in antigen-specific memory CD4+ and CD8+ T cells. Eur J Immunol [Internet] 2007 Jun [Cited 2017 Sep 14];37(6):1485-93. Available From: Http://Www.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/Pubmed/17506032

42. Amador-Molina A, Hernández-Valencia J, Lamoyi E. Role of innate immunity against human papillomavirus (HPV) infections and effect of adjuvants in promoting specific immune response. Viruses [Internet] 2013 [Cited 2016 Sep 13]; Available From: Http://Www.Mdpi.Com/1999-4915/5/11/2624/Htm

43. Zhou Q, Zhu K, Cheng H. Toll-Like Receptors in human papillomavirus infection. Arch Immunol Ther Exp (Warsz) [Internet] 2013 Jun 24 [Cited 2016 Sep 19];61(3):203–15. Available From: Http://Link.Springer.Com/10.1007/S00005-013-0220-7

44. Hasan UA, Bates E, Takeshita F, Biliato A, Accardi R, Bouvard V, et al. TLR9 expression and function is abolished by the cervical cancer-associated human papillomavirus type 16. J Immunol [Internet] 2007 Mar 1 [Cited 2016 Sep 18];178(5):3186–97. Available from: Http://Www.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/Pubmed/17312167

45. Caberg J-H, Hubert P, Herman L, Herfs M, Roncarati P, Boniver J, et al. Increased migration of Langerhans cells in response to HPV16 E6 and E7 oncogene silencing: Role of CCL20. Cancer Immunol Immunother [Internet] 2009 Jan [Cited 2016 Sep 17];58(1):39-47. Available from: Http://Www.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/Pubmed/18438663

46. Da Silva DM, Fausch SC, Verbeek JS, Kast WM. Uptake of human papillomavirus virus-like particles by dendritic cells is mediated by Fcgamma receptors and contributes to acquisition of T cell immunity. J Immunol [Internet] 2007 Jun 15 [Cited 2016 Sep 16];178(12):7587-97. Available From: Http://Www.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/Pubmed/17548594

47. Woodham AW, Raff AB, Raff LM, Da Silva DM, Yan L, Skeate JG, et al. Inhibition of Langerhans cell maturation by human papillomavirus type 16: A novel role for the annexin A2 heterotetramer in immune suppression. J Immunol [Internet] 2014 May 15 [Cited 2016 Sep 18];192(10):4748-57. Available From: Http://Www.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/Pubmed/24719459

48. Jiang B, Xue M. Correlation of E6 and E7 levels in high-risk HPV16 type cervical lesions with CCL20 and Langerhans cells. Genet Mol Res [Internet] 2015 [Cited 2016 Sep 18];14(3):10473-81. Available from: Http://Www.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/Pubmed/26400278

49. Yang W, Song Y, Lu Y-L, Sun J-Z, Wang H-W. Increased expression of programmed death (PD)-1 and its ligand PD-L1 correlates with impaired cell-mediated immunity in high-risk human papillomavirus-related cervical intraepithelial neoplasia. Immunology [Internet] 2013 Aug [Cited 2016 Sep 18];139(4):513-22. Available from: Http://Www.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/Pubmed/23521696

50. Nakayama Y, Asagoe K, Yamauchi A, Yamamoto T, Shirafuji Y, Morizane S, et al. Dendritic cell subsets and immunological milieu in inflammatory human papilloma virus-related skin lesions. J Dermatol Sci [Internet] 2011 Sep [Cited 2016 Sep 16];63(3):173-83. Available From: Http://Www.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/Pubmed/21715145

51. Stiehm ER. Joseph A. Bellanti (Ed) Immunology IV: Clinical applications in health and disease. J Clin Immunol [Internet] 2012 Jun 23 [Cited 2017 Jul 20];32(3):647-647. Available from: Http://Link.Springer.Com/10.1007/S10875-012-9648-5

52. Garcia-Iglesias T, Del Toro-Arreola A, Albarran-Somoza B, Del Toro-Arreola S, Sanchez-Hernandez PE, Ramirez-Dueñas MG, et al. Low Nkp30, Nkp46 and NKG2D expression and reduced cytotoxic activity on NK cells in cervical cancer and precursor lesions. BMC Cancer [Internet] 2009 Dec 16 [Cited 2017 Jul 20];9(1):186. Available from: Http://Www.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/Pubmed/19531227

53. Miura S, Kawana K, Schust DJ, Fujii T, Yokoyama T, Iwasawa Y, et al. CD1d, A Sentinel molecule bridging innate and adaptive immunity, is downregulated by the human papillomavirus (HPV) E5 protein: A possible mechanism for immune evasion by HPV. J Virol [Internet] 2010 Nov [Cited 2016 Sep 17];84(22):11614–23. Available from: Http://Www.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/Pubmed/20810727

54. Reinson T, Henno L, Toots M, Ustav M, Ustav M. The cell cycle timing of human papillomavirus DNA replication. Plos One [Internet] 2015 [Cited 2016 Sep 19];10(7):E0131675. Available from: Http://Www.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/Pubmed/26132923

55. Sudarshan SR, Schlegel R, Liu X. The HPV-16 E5 protein represses expression of stress pathway genes XBP-1 and COX-2 in genital keratinocytes. Biochem Biophys Res Commun [Internet] 2010 Sep 3 [Cited 2016 Sep 17];399(4):617-22. Available from: Http://Www.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/Pubmed/20688044

56. Shiau M-Y, Fan L-C, Yang S-C, Tsao C-H, Lee H, Cheng Y-W, et al. Human papillomavirus up-regulates MMP-2 and MMP-9 expression and activity by inducing interleukin-8 in lung adenocarcinomas. Akiba S, editor. Plos One [Internet] 2013 Jan 21 [Cited 2017 Jul 20];8(1):E54423. Available from: Http://Dx.Plos.Org/10.1371/Journal.Pone.0054423

57. Gosmann C, Mattarollo SR, Bridge JA, Frazer IH, Blumenthal A. IL-17 suppresses immune effector functions in human papillomavirus-associated epithelial hyperplasia. J Immunol [Internet] 2014 Sep 1 [Cited 2016 Sep 17];193(5):2248-57. Available from: Http://Www.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/Pubmed/25063870

58. Wentzensen N, Rodriguez AC, Viscidi R, Herrero R, Hildesheim A, Ghosh A, et al. A competitive serological assay shows naturally acquired immunity to human papillomavirus infections in the Guanacaste Natural History Study. J Infect Dis [Internet] 2011 Jul 1 [Cited 2016 Sep 16];204(1):94-102. Available From: Http://Www.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/Pubmed/21628663

59. Trottier H, Ferreira S, Thomann P, Costa MC, Sobrinho JS, Prado JCM, et al. Human papillomavirus infection and reinfection in adult women: The role of sexual activity and

natural immunity. Cancer Res [Internet] 2010 Nov 1 [Cited 2016 Sep 16];70(21):8569-77. Available from: Http://Www.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/Pubmed/20978200

60. Ingles DJ, Lin H-Y, Fulp WJ, Sudenga SL, Lu B, Schabath MB, et al. An analysis of HPV infection incidence and clearance by genotype and age in men: The HPV Infection In Men (HIM) Study. Papillomavirus Res 2015;1:126-35.

61. Martínez M. Expresión heteróloga de la proteína mayor de la cápsida (L1) del virus del papiloma humano tipo 18: purificación y caracterización de las proteínas recombinantes y partículas similares al virus (VLPS) [Internet] Universidad Complutense de Madrid; 2009 [Cited 2016 Sep 28]. Available From: Http://Eprints.Ucm.Es/8400/1/T30750.Pdf

62. Dochez C, Bogers JJ, Verhelst R, Rees H. HPV vaccines to prevent cervical cancer and genital warts: An update. Vaccine [Internet] 2014 Mar 20 [Cited 2016 Sep 28];32(14):1595-601. Available from: Http://Www.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/Pubmed/24606637

63. Hernández W, González J. Vacuna contra el virus del papiloma humano [Internet] Univ Med Bogotá (Colombia) 2009;50(2):209-222. [Cited 2016 Sep 28]. Available from: Http://Med.Javeriana.Edu.Co/Publi/Vniversitas/Serial/V50n2/6-VACUNA.Pdf

64. Glaxosmithkline. Cervarix, Suspension for intramuscular injection. [Cited 2018 Jan 22]; Available From: Https://Www.Fda.Gov/Downloads/Biologicsbloodvaccines/Vaccines/Approvedproducts/Ucm186981.Pdf

65. Highlights of prescribing information. [Cited 2018 Jan 22]; Available from: Https://Www.Fda.Gov/Downloads/Biologicsbloodvaccines/Vaccines/Approvedproducts/UCM111263.Pdf

66. Hernández-Ávila M, Torres-Ibarra L, Stanley M, Salmerón J, Cruz-Valdez A, Muñoz N, et al. Evaluation of the immunogenicity of the quadrivalent HPV vaccine using 2 *versus* 3 doses at month 21: an epidemiological surveillance mechanism for alternate vaccination schemes. Hum Vaccin Immunother [Internet] 2016 Jan 2 [Cited 2018 Jan 22];12(1):30-8. Available From: Http://Www.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/Pubmed/26211489

67. Cber, Fda. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. 2015 [Cited 2018 Jan 22]; Available from: Https://Www.Fda.Gov/Downloads/Biologicsbloodvaccines/Vaccines/Approvedproducts/UCM426457.Pdf

68. Ali H, Donovan B, Wand H, Read TRH, Regan DG, Grulich AE, et al. Genital warts in young Australians five years into National Human Papillomavirus Vaccination Programme: National Surveillance Data. BMJ [Internet]. 2013 Apr 18 [Cited 2018 Jan 22];346:F2032. Available From: Http://Www.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/Pubmed/23599298

69. Markowitz LE, Liu G, Hariri S, Steinau M, Dunne EF, Unger ER. Prevalence of HPV after introduction of the vaccination program in the United States. Pediatrics [Internet] 2016 Mar 1 [Cited 2018 Jan 22];137(3):E20151968-E20151968. Available from: Http://Www.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/Pubmed/26908697

EVALUACIÓN

1. Con respecto a la epidemiología de la infección por el VPH señale la opción que considere verdadera:
   a) el riesgo de infección es menor en la población joven
   b) la mayoría de los pacientes depuran la infección por el VPH
   c) la probabilidad de infección genital es mayor en hombres
   d) los genotipos del VPH más prevalentes en la población son el 16 y el 18

2. ¿En qué género de la familia *Papillomaviridae* se encuentran ubicados el mayor número de genotipos del VPH considerados patógenos para el ser humano? Señale la opción que considere verdadera:
   a) alfa
   b) beta
   c) gamma
   d) mu y un

3. Con respecto a la estructura del VPH señale la opción que considere verdadera:
   a) es un virus de tipo ARN
   b) la región temprana (E) está implicada en la replicación del virus
   c) la región tardía (L) está estrechamente relacionada con la oncogénesis del virus

d) la región reguladora (URR) codifica para las proteínas de la cápside viral

4. Respecto a las enfermedades asociadas con la infección por el VPH señale la opción que considere verdadera:
   a) es mayor el número de casos de cáncer vinculado con la infección por el VPH en hombres que en mujeres
   b) el tipo de enfermedad que se manifiesta depende exclusivamente del genotipo del VPH infectante
   c) la mayor parte de las enfermedades asociadas con infección por el VPH son benignas
   d) la infección por el VPH produce sólo enfermedad en la piel y los genitales

5. De las siguientes opciones una corresponde a un mecanismo de evasión de la respuesta inmunitaria del hospedero por el VPH, señale la opción que considere verdadera:
   a) establecimiento del ADN viral como episoma en el núcleo de la célula del hospedero
   b) adelanto en la expresión de proteínas virales altamente inmunógenas
   c) ensamblaje del virión en las capas profundas de la dermis
   d) aumento en la expresión de CD80 y CD86 en las CPA

6. Una de las siguientes deficiencias inmunológicas predisponen de manera significativa a un individuo a sufrir de infecciones por el VPH, señale la opción que considere verdadera:
   a) deficiencia de plasmocitos
   b) deficiencia de IgG
   c) deficiencia de IgM
   d) deficiencia celular

7. Con base en la respuesta inmunitaria innata que instaura el hospedero en presencia del VPH, señale la opción que considere verdadera:
   a) hay regulación positiva de genes que codifican para componentes del inflamosoma
   b) está afectada la activación y funcionamiento de células presentadoras de antígenos
   c) las células NK no participan en la depuración del VPH
   d) hay mayor expresión de CD1d en LNKT y, por tanto, aumento en su capacidad de presentación antigénica

8. Entre las alteraciones que el VPH produce en el sistema inmunitario del individuo y que potencian el riesgo de transformación maligna, señale la opción que considere verdadera:
   a) hay ubiquitinación de p53
   b) hay disminución en la inhibición de E2F por parte de la proteína del retinoblastoma
   c) hay regulación positiva de IL-10, IL-17 y TNF alfa
   d) todas las anteriores son verdaderas

9. Respecto a la memoria inmunológica tras la infección por el VPH, señale la opción que considere verdadera:
   a) cuando un individuo se infecta por determinado genotipo del VPH el riesgo de reinfección por el mismo genotipo es muy bajo
   b) la infección con determinado genotipo del VPH provee protección cruzada ante infecciones con genotipos diferentes
   c) durante la infección por el VPH se desarrollan anticuerpos contra la mayor parte de las proteínas de la cápside viral –L1, L2, E2, E6 y E9–
   d) hasta la mitad de los pacientes infectados por el VPH no desarrollan anti-

cuerpos y cuando lo hacen, los títulos son bajos

10. Respecto a la vacunación anti VPH, señale la opción que considere verdadera:
    a) la proteína L2 del VPH es utilizada como agente inmunógeno
    b) no hay protección cruzada contra varios genotipos del VPH
    c) provee protección cercana al 100% para el desarrollo de enfermedades causadas por los genotipos que incluya la vacuna
    d) los títulos de anticuerpos séricos alcanzados tras la vacunación son menores que los alcanzados en la infección natural